Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Gutzeit)

Beitrag zur experimentellen Lebercirrhose

Versuche mit Siliquid und Allylformiat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät
an der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

Vorgelegt von

Irene Gräfin Yorck von Wartenburg

Breslau 1939

Spezial-Druckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen, KG., Ohlau i. Schl., Brieger Str. 29

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

1. Referent: Doz. Dr. Ammon

2. „ Prof. Dr. Gutzeit

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter gewidmet!

Beitrag zur experimentellen Lebercirrhose.

Versuche mit Siliquid und Allylformiat.

Einleitung:

Im Jahre 1914 erschienen Arbeiten von Rössle[1]) und seinem Schüler Kahle, in denen sie sich mit der Kieselsäure als Heilmittel für Tuberkulose auseinandersetzten. Am Tierversuch mit Meerschweinchen war aufgefallen, daß die Darreichung feinverteilten Siliciums die natürliche Tendenz des tuberkulösen Herdes, sich abzukapseln, beschleunigt. Nach Anschauungen Rössles hat das Silicium einen fördernden Einfluß auf die Bindegewebswucherungen, da er nach Verabreichung dieser Substanz eine stärkere Bindegewebsvernarbung sah.

Gye[2]) und Purdy[2]) waren die ersten, die 1924 mit Kieselsäure in kolloidal gelöster Form arbeiteten und die cirrhogene Wirkung dieser Substanz erkannten. Sie machten ausgedehnte Versuche, in denen sie sich mit der akuten, subakuten und chronischen Wirkung der Kieselsäure beschäftigten. Bei chronischer Zufuhr bemerkten sie Neubildung von Bindegewebe in der Leber. Sie erhielten Ergebnisse, die später Koppenhöfer[3]) und Heinlein[4]) der „serösen sklerotisierenden intralobulären Hepatatis" Rössles gleichsetzten.

Siegmund[5]) und Koppenhöfer[6]) beschäftigen sich in ihrer umfangreichen Arbeit „Untersuchung zur Pathogenese silikotischer Gewebsveränderung", die sie in Einzelmitteilungen herausbrachten, mit der Wirkung der kolloidalen Kieselsäure auf den Organismus. Schon in seiner ersten Arbeit wies Siegmund[5]) auf die fibroplastische Wirkung kolloidalgelöster Kieselsäure hin, da er sechs Monate nach den Injektionen eine Sklerose des perilobulären Gewebes der Leber fand.

Koppenhöfer[6]) erhärtete diese These durch Untersuchung von 8 Silikosefällen mit der Timm'schen Leuchtbildermethode, in denen er Quarzpartikel in der Lunge, Leber, Milz und Nieren nachweisen konnte und die Bindegewebsneubildung auf die Entstehung kolloidaler Kieselsäure zurückführte.

In seiner letzten Arbeit macht Koppenhäufer[3]) Mitteilung von Versuchen, die er bei Kaninchen mit dem von Böhringer hergestellten Siliquid anstellte. Er konnte nach einer Behandlungszeit von mehreren Monaten Leberveränderungen beobachten, die das Bild einer Cirrhose mit typischen Gallengangswucherungen boten.

Schon seit 1928 versuchte Rössle[7]) mit selbst hergestellter kolloidaler Kieselsäure chronische Leberentzündung zu erzeugen, da ja Rössle schon durch frühere Versuche die bindegewebsbildende Wirkung des Siliciums erkannt hatte. Rössle und Ammon[7]) gelang es dann in Anlehnung an die Versuche Koppenhöfers, mit dem Siliquid der Firma Böhringer nach langfristigen Versuchen bei Kaninchen cirrhoseähnliche Bilder mit zum Teil positiver Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion zu erhalten.

Eppinger[8, 9]) und seine Schule (Popper, Kaunitz) veröffentlicht das erstemal 1935 in seiner „Serösen Entzündung" Mitteilungen über die Wirkungen des Allylformiats. Später erschienen weitere Versuchsergebnisse in seinen „Leberkrankheiten". Allylformiat ist nach Eppinger ein an den Kapillaren angreifendes Gift, das durch Zerstörung der Kapillarwände und Dissociation der Leberzellen Nekroseherde hervorruft, die ein der akuten Leberatrophie ähnliches Bild zeigen. Bei subkutaner Verabfolgung über längere Zeit in niedriger Dosierung setzt es Leberschäden, die an das Bild der Lebercirrhose erinnern. Die eindrucksvollsten Bilder erhielt er dabei bei Verabreichung verschiedener Gifte oder Kombination von Gift und Infektion. — Dies veranlaßte uns dazu, das Allylformiat sowohl allein als auch in Kombination mit dem Siliquid zu verwenden. — Popper[10]) erhielt bei intraperitonialer Injektion des Allylformiats das Bild der akuten Leberatrophie, wobei er als Ausheilungsstadium eine Lebercirrhose sah.

Ziel der Arbeit:

Ich stellte es mir nun zur Aufgabe: Lebercirrhose mit den bekannten Mitteln Siliquid und Allylformiat zu erzeugen, den klinischen Verlauf näher zu erforschen, Insuffizienzerscheinungen schon im Beginn zu erfassen und durch regelmäßige Untersuchungen weiter zu verfolgen. Dabei versuchte ich durch Exstirpation der Milz den Einfluß dieses Organs bei Entstehung und Fortschreiten der Cirrhose zu klären. Leberprobeexcisionen dienten dazu, den Grad der Schädigung des Organs an einem bestimmten Zeitpunkt zu erfassen.

Methodisches:

Als Versuchstiere wählte ich Kaninchen und schloß mich der Erfahrung Rössles an, der gerade diese Tiere als besonders geeignet empfiehlt. Er gibt dafür das als Grund an, was von anderen Autoren als Einwand geltend gemacht worden ist: Das spontane Vorkommen von Lebercirrhose beim Kaninchen, welches Vorkommnis bewiese, daß die Tierart echte Cirrhose zu haben vermöge, die Verhältnisse bei diesen Tieren daher ähnlich lägen wie beim Menschen. Die cirrhoseartige Lebervernarbung durch Coccidien sei aber andererseits so eigentümlich, daß man sie mit einer experimentell erzeugten Cirrhose nicht verwechseln könne.

Zur Erzeugung der Cirrhose verwendete ich: 1. das von der Firma Böhringer, Mannheim, hergestellte Siliquid, das in einer klaren, elektrolytfreien Lösung 0,25% SiO_2 enthält. 2. Das Allylformiat in einer 1%igen Lösung von steriler physiologischer Kochsalzlösung.

Als klinische Untersuchungmethoden wurden die Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion und die Herstellung von Blutstaten gewählt. Außerdem wurden an den Tieren Zuckerbelastungsproben vorgenommen*). Es war festgestellt worden, daß gesunde Kaninchen von 4 g Galaktose, in 100 ccm Wasser gelöst, bis zu 0,5 g normalerweise ausscheiden, und 15 g Lävulose, in 100 ccm Wasser gelöst, ganz verwerten. Die Doppelbelastung mit 4 g Galaktose + 15 g Lävulose führte beim normalen Tier nie zu einer Verstärkung, sondern im Gegenteil zu einer Verminderung der Galaktoseausscheidung, während Lävulose nie ausgeschieden wurde. Wir verabreichten daher unseren geschädigten Tieren mittels Schlundsonde an einem Tag 4 g Galaktose, an einem anderen 15 g Lävulose. Bei der Doppelbelastung erhielten sie ebenfalls 4 g Galaktose und 15 g Lävulose. Die Ausscheidung der beiden Zucker wurde im Urin folgendermaßen ermittelt:

Zuerst wurde der Polarisationswert des Urins festgestellt, hierauf die Abgärung der Lävulose durch Pombehefe, die sicher nur Lävulose vergärt, angeschlossen. Durch erneute Polarisation wurde nun der Galaktosewert ermittelt und durch Subtraktion dieses Wertes vom Gesamtpolarisationswert der Lävulosewert festgestellt.

Die Milzexstirpation und Leberprobeexcision wurden in Äthernarkose bei strenger Asepsis vorgenommen. Bei der Leberprobeexcision bedienten wir uns zur Stillung der parenchymatösen Blutung des „Tuffons" und haben damit ausgezeichnete Erfahrungen gemacht.

*) Von Ammon und Walther auf der vaterländischen Gesellschaft für Schles. Kultur, Jan. 1939, vorgetragen.

Versuchsanordnung:

Die Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Die erste Gruppe erhielt dreimal wöchentlich 5 ccm Siliquid in die Ohrvenen.

Die zweite Gruppe erhielt dreimal wöchentlich 5 ccm Siliquid i. v. + dreimal wöchentlich 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht Allylformiat subkutan. — Die Dosis des Allylformiats wurde nach einigen Wochen Versuchsdauer verdoppelt.

Die dritte Gruppe erhielt dreimal wöchentlich 10 mg pro Kilo Körpergewicht Allylformiat in subkutaner Injektion, wobei auch hier die Dosis später verdoppelt wurde.

Bevor wir mit unseren Versuchen begannen, erhoben wir bei allen Tieren folgenden Befund: Die Tiere wurden gewogen, Blutstaten erhoben, und die Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion angestellt. Dies gab uns die Möglichkeit, Tiere mit spontan positiven Reaktionen ausschalten zu können.

Versuchsergebnisse:

Gruppe 1 (Siliquid): Nach 6½ Wochen Versuchsdauer, in denen die Tiere 237 mg SiO_2 erhalten hatten, wies ein Tier (204) eine schwach positive Tacata-Reaktion auf. 2 weitere Tiere (203, 211) zeigten schwach positive Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion. 7 Tiere zeigten noch keinerlei pathologischen Befund. Die Gewichte verhielten sich wechselnd: Manche Tiere hatten stärkere Gewichtsabnahme zu verzeichnen, während andere Tiere ihr Gewicht hielten oder sogar deutliche Gewichtszunahmen aufwiesen. — Beim Blutbild machte sich fast durchgehend eine leichte Anämie der Tiere bemerkbar und ein oft beträchtlicher Anstieg der Leukocyten.

Nach weiteren 4½ Wochen, in denen den Tieren noch 150 mg SiO_2 injiziert wurden, sie also insgesamt 11 Wochen im Versuch standen und 387 mg SiO_2 erhalten hatten, bot sich uns folgendes Bild: 2 Tiere (203, 204) wiesen stark positive Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion auf, 6 Tiere zeigten schwach positive Reaktion und 2 Tiere negative Befunde. Die Blutbilder hatten sich kaum verändert, sondern waren im Laufe der 4 Wochen fast konstant geblieben.

Bei einigen Tieren nahmen wir jetzt Milzexstirpationen vor und erhielten zum Teil Milzen mit wesentlich erhöhtem Gewicht, — 3,75 g, 7,47 g, 11,5 g — gegenüber dem Normalwert von 2—3 g. Eine geringe Milzvergrößerung war stets vorhanden. Die Milzen waren derb, braunrot und zeigten starke Bindegewebsvermehrung. Eine Übereinstimmung zwischen der Größe der Milz und der Stärke der Tacata-Ara-Reaktion war nicht nachweisbar.

Wir fuhren nun fort, den Tieren Siliquid zu injizieren, so daß nach weiteren 8 Wochen einige Tiere 537 mg SiO_2, ein Tier sogar 662 mg SiO_2 erhalten hatte. Es war nun auffällig, daß einige Tiere (210, 216) trotz der hohen Dosis der schädigenden Substanz tacatanegativ geblieben waren. Dies stimmt mit der Erfahrung Rössles und Ammons[7]) überein, die auch eine sehr verschiedene individuelle Resistenz der Tiere beobachten konnten. Erst mikroskopisch wird sich feststellen lassen, ob diese Tiere, die trotz der hohen SiO_2-Dosis tacatanegativ blieben, nur das Bild einer knotigen Hyperplasie, wies es Rössle[7]) auch sah, und nicht eine Cirrhose aufweisen werden. — Ein Tier (200), das nicht splenectomiert worden war, zeigte deutlich stärker positive Werte aller drei Reaktionen, während ein anderes Tier (211) das milzexstirpiert worden war, und danach auch 150 mg SiO_2 erhalten hatte, wieder tacatanegativ wurde.

Zusammenfassend könnte man sagen, daß mehrere Tiere, milzexstirpierte und Tiere, die nicht splenectomiert wurden, sich ähnlich verhielten und auf eine erhöhte Dosis SiO_2 nicht mit einer stärkeren Reaktion ansprachen. 2 Tiere aber fielen durch die Gegensätzlichkeit ihres Verhaltens auf: Tier 208, welches nicht splenectomiert worden war, zeigte einen stärkeren Funktionsausfall als früher. Tier 211 war milzexstirpiert worden und wies jetzt eine normale Funktion auf, während es früher deutlich Leberinsuffizienzerscheinungen gezeigt hatte. — Die Gewichte verhielten sich uneinheitlich, doch konnte man feststellen, daß die operierten Tiere meist eine geringe Gewichtszunahme aufwiesen, während die nicht operierten fast alle leicht abnahmen. Die Anämie war überall etwas stärker geworden, die Leukocytose hielt an, bei den splenectomierten Tieren trat sie häufig stärker hervor.

Es wurde jetzt für die spätere histologische Untersuchung Leberprobeexcision vorgenommen. Makroskopisch waren die Lebern der Tiere, soweit man dies in situ feststellen konnte, derb, von fester Konsistenz und zeigten teils gröber, teils feiner eine starke Granulierung der Oberfläche. Eine starke Stauung der oberflächlichen Bauchvenen bot uns in einem Fall ein dem Caput Medusae ähnliches Bild.

Da in der vorliegenden Arbeit lediglich der klinische Verlauf der experimentellen Cirrhose beobachtet werden sollte, eine histologische Untersuchung aber nicht vorgenommen wurde, muß die Frage, ob ein Unterschied in der Beschaffenheit zwischen den milzexstirpierten und den nicht splenectomierten Tieren besteht, offen bleiben.

Bei 2 Tieren (214, 216) wurde nun als weitere Funktionsprüfung eine Galaktose- und Lävuloseprobe in Einzel- und Doppelbelastung

durchgeführt. Bei der Einzelbelastung fand sich nach Verabreichung von 4 g Galaktose in 100 ccm Wasser bei einem Tier (216) ein leicht erhöhter Wert von 0,58, während das andere Tier (214) einen Wert unter 0,5 aufwies. Die Lävulosetoleranz war bei beiden Tieren normal: Die Tiere schieden bei einer Verabfolgung von 15 g Lävulose in 100 ccm Wasser keine Lävulose aus. Bei der Doppelbelastung war eine Verschlechterung der Toleranz für beide Zucker bei einem Tier (214) sehr deutlich, während das andere Tier auch das Doppelgemisch gut vertrug.

Gruppe 2 (Siliquid und Allylformiat): Nachdem die Tiere 6½ Wochen im Versuch gestanden hatten und 277 mg SiO_2 und durchschnittlich 220 mg Allylformiat erhalten hatten, zeigten 2 (222, 223) von 7 Tieren schwach positive Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion. Eine leichte Gewichtsabnahme war meist vorhanden. Sowohl eine Anämie als auch eine Leukocytose waren im Gegensatz zu der ersten Gruppe kaum zu beobachten.

Nach weiteren 4½ Wochen fanden wir bei unseren Untersuchungen bei allen Tieren zum Teil schwächere, zum Teil stark positive Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion. Die Tiere hatten jetzt 387 mg SiO_2 und zusätzlich durchschnittlich 280 mg Allylformiat bekommen. Der Vergleich ergab schon jetzt sehr viel regelmäßiger auftretende Leberinsuffizienzerscheinungen, die vor allem auch stärker als in der vorhergehenden Gruppe hervortraten.

Ein Tier (222), das eine Leukocytose von 29 000 aufwies, kam an einer Pneumonie ad exitum, sonst hielten sich sowohl das rote Blutbild als auch die Leukocytenwerte ziemlich konstant. Bei manchen Tieren war eine leichte Anämie sichtbar, doch sind sichere Beziehungen zwischen dem Verhalten der Leberfunktion und dem Blutbild wohl kaum aufzeigbar.

Auch bei diesen Tieren nahmen wir zum Teil Milzexstirpationen vor und erhielten sehr unterschiedliche Milzgewichte: 2,25 g, 9,50 g und 24,26 g.

Wir fuhren nach zehntägiger Unterbrechung mit unseren Injektionen fort und verdoppelten von nun an die einzelnen Allylformiatdosen, um möglicherweise den stärkeren Effekt der Kombination der beiden Präparate hervortreten zu lassen. Die Tiere hatten nach weiteren 8 Wochen durchschnittlich insgesamt 662 mg SiO_2 und 1080 mg Allylformiat erhalten. Wir konnten jetzt, wie wir es erwartet hatten, bei allen Tieren eine sehr starke positive Tacata und positive Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion feststellen, wobei im Gegensatz zur ersten Gruppe kein Unterschied zwischen den milzexstirpierten und nicht operierten Tieren sichtbar war. Doch besagt dies nicht, daß die Milzexstirpation nicht doch einen Einfluß auf Verlauf und Symptome der Lebercirrhose

haben kann, da nur ein Teil der Leberfunktionsprüfungen in Anwendung gebracht wurden, außerdem die große Menge der zwei schädigenden Faktoren den Einfluß der Operation nicht mehr klar erkennen ließ.

Auch bei diesen Tieren nahmen wir nun für spätere histologische Untersuchungen Probeexcisionen aus der Leber vor. Wir fanden bei Eröffnung der Bauchhöhle bei 3 Tieren (225, 228, 220) reichlich Ascites und Stauung der oberflächlichen Bauchvenen. Die Leber schien derb, scharfrandig und sehr fest. Sie war blaß und stark granuliert.

Es wurden jetzt auch hier an 3 Tieren (223, 225, 218) Galaktose- und Lävulosebelastungen durchgeführt. Die Einzelbelastung ergab: Bei einem Tier (218) eine erhöhte Galaktoseausscheidung von 0,63, 2 Tiere (223, 225) schieden normal, unter 0,5, aus. Lävulose wurde von keinem Tier ausgeschieden. Bei der Doppelbelastung hingegen war eine Verschlechterung der Toleranz, sowohl für die Galaktose als auch für die Lävulose bemerkbar. Alle Tiere zeigten Galaktosewerte über 0,5, ein Tier schied sogar 1,35 g aus. Lävulose wurde von 2 Tieren ausgeschieden, während das dritte (223) auch jetzt eine gute Verträglichkeit zeigte.

Die Zufuhr von Siliquid und Allylformiat wurde nun abgebrochen, und die Tiere normal ernährt. Nach 5 Monaten stellten wir bei den meisten Tieren eine vollständig negative Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion fest; nur ein Tier (225) wies einen sohwach positiven Wert auf. — Dieser Befund würde also mit den Berichten der meisten Autoren, die die Leber des Kaninchens als ein außerordentlich regenerationsfähiges Organ hinstellen, übereinstimmen und diese auch klinisch bestätigen. — Die Blutbilder waren auch jetzt fast konstant geblieben, zeigten aber eher ein leichtes Ansteigen der Hgb.-Werte. Die Tiere hatten größtenteils an Gewicht zugenommen und machten jetzt durchaus einen gesunden, munteren Eindruck.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sowohl bei den Tieren, die lediglich Siliquid erhalten hatten, als auch bei den Tieren, die eine Kombination von Siliqud und Allylformiat bekamen, Leberinsuffizienerscheinungen durch klinische Methoden nachweisbar waren, daß aber die Kombination der beiden Gifte einen sehr viel stärkeren Funktionsausfall hervorrief. Dies war aber lediglich an der Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion nachzuweisen, während die Zuckerbelastungsproben bei beiden Versuchsreihen zu ähnlichen Ergebnissen führten. Einen günstigen Einfluß der Milzexstirpation auf den klinischen Verlauf ließ sich noch nicht mit Bestimmtheit feststellen, da auch ohne Splenectomie nach Absetzen der schädigenden Noxe spontan Besserungen auftraten,

und bei schwerer Leberschädigung die Splenectomie keine Besserung der Leberfunktion zur Folge hatte. — Im Blutbild war besonders bei den Tieren, die lediglich Siliquid erhielten, eine leichte Anämie und zeitweise Leukocytose deutlich, nach der Splenectomie zeigten die Tiere meist ein stärkeres Ansteigen der Leukocytenwerte. Nach Absetzen der schädigenden Substanz ließ sich eine Besserung der Leberfunktion klinisch feststellen.

Gruppe 3: (Allylformiat): Die Tiere dieser Gruppe wurden während der Versuchsdauer laufend auf Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen untersucht, doch konnten wir trotz der hohen Gesamtdosis des Allylformiats — die Tiere hatten insgesamt durchschnittlich 1300 mg erhalten — nie einen positiven Befund erheben. Im Blutbild machte sich eine mäßige Steigerung des Hgb. und der Erythrocyten bemerkbar. Vereinzelt trat zeitweise eine Leukocytose auf.

Anders verhielten sich die Zuckerbelastungsproben, die wir auch bei diesen Tieren anstellten. Sie zeigten deutlich pathologische Werte. Die Einzelbelastung mit der Galaktose rief bei 2 Tieren (229, 263) eine Steigerung der Ausscheidung hervor. Die Lävulosebelastung war auch hier normal. Die Doppelbelastung hingegen zeigte bei allen Tieren, wo sie ausgeführt werden konnte, starke Steigerungen sowohl der Galaktose-, als auch der Lävuloseausscheidung. Es ist bemerkenswert, daß diese Werte, besonders die der Lävuloseausscheidung, sogar über den Werten der anderen Gruppen liegen.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Bei den Versuchen konnte an Hand der positiv ausgefallenen Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion eine leberschädigende Wirkung des Siliquids festgestellt werden. Eine Verstärkung dieser Schädigung wurde durch zusätzliche Injektionen von Allylformiat erreicht, was durch obige Reaktionen und durch mehrmaliges Auftreten von Ascites und Venenstauung erhärtet werden konnte. Bei alleiniger Verabreichung von Allylformiat gelang es hingegen nicht, durch die Tacata-, Urobilin- und Urobilinogen-Reaktion Insuffizienzerscheinungen der Leber aufzuzeigen.

Die Zuckerbelastungsproben ergaben bei manchen Tieren in allen Versuchsreihen eine Verschlechterung der Galaktosetoleranz bei Einzelbelastung und der Toleranz für beide Zucker bei Doppelbelastung, wobei hier ein Hervortreten der Allylformiatgruppe durch besonders schlechte Verträglichkeit der Kohlehydrate auffällig wurde.

Wenn auch ein abschließendes Urteil über die Wirkung der Milzexstirpation nicht gewonnen werden konnte, so schien uns doch der Einfluß der Operation auf den Krankheitsverlauf eher ein günstiger zu sein.

Es wurden sowohl in der Siliquid-, als auch Siliquid-Allylformiatgruppe stark erhöhte Milzgewichte und in allen 3 Versuchsreihen wechselnde Lebergewichte festgestellt. — Die vergrößerten Milzen waren blaß, derb und von äußerst fester Konsistenz. Die Lebern zeigten besonders in der Siliquid- und Siliquid-Allylformiatgruppe eine teils grobe, teils feinere Granulierung der Oberfläche, während die Allylformiattiere nur eine sehr feine Granulierung aufwiesen. Die Lebern waren meist derb, oft scharfrandig und von fester Konsistenz.

Typisch immer wiederkehrende Veränderungen im Blutbild waren nicht zu erheben.

Eine rasche Besserung der Leberfunktion der Tiere wurde nach Absetzen des schädigenden Agens in allen Versuchsreihen deutlich.

Meinen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. Gutzeit, Herrn Dr. Ammon und Herrn Dr. Walther aussprechen für das stete Interesse, das sie meiner Arbeit entgegenbrachten.

Gruppe 1 Siliquid

Nr.	Operation	Versuchs-dauer	Verabfolgte Menge	Blutbild	Hb.	Ery.	Leuko.
208		21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	86	5,56	8 100
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	60	3,35	9 100
		8. 4.—10. 5.	150 „ „				
		20. 5.—18. 6.	125 „ „				
		18. 6.—20. 7.	150 „ „	21. 7.	58	3,82	8 300
			662 mg SiO_2				
210	22. 7. Probe-excision der Leber.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	75	5,16	7 000
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	69	4,89	12 700
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	68	4,10	11 500
		20. 5.—18. 6.	125 „ „				
		18. 6.—20. 7.	150 „ „	21. 7.	65	4,03	10 100
			662 mg SiO_2				
215		21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	21. 2.	78	5,20	9 000
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	79	5,25	8 900
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	84	5,14	9 200
		20. 5.—24. 6.	150 „ „				
			537 mg SiO_2				
216	22. 7. Probe-excision der Leber.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	21. 2.	78	5,96	5 800
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	65	4,10	9 050
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	65	4,20	9 000
			387 mg SiO_2	21. 7.	57	4,25	13 800
				19. 1.	68	4,80	6 400

a) Ohne Milzexstirpation.

Tacata	Urobilin	Urobilinogen	Zuckerbelastung	Gewicht	Lebergew.	Milzgew.	Exitus
—	—	—		17. 1. 2680	98,5	4,12	29. 8.
—	—	—		14. 2. 2930			
(+)	—	—		12. 4. 2520			
(+)	+	(+)		12. 7. 2500			
+	+	+					
—	—	—		17. 1. 3610	105,56	5,34	29. 8.
—	—	—		14. 2. 3900			
—	—	—		12. 4. 3740			
—	—	—		12. 7. 3580			
—	—	(+)					
—	—	—		17. 1. 3530	95,0	5,10	24. 6.
—	(+)	—		14. 2. 3810			
(+)	+	(+)		12. 4. 3780			
(+)	+						
—	—	—	Galakt. 0,38	17. 1. 3530	74,15	2,05	23. 1.
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 2400			
—	—	—	Galakt.0,89	12. 4. 2200			
—	—	—	Lävul. —	12. 7. 2310			
—	—	—		12. 9. 2440			
				20.11. 2950			

Gruppe 1 Siliquid

Nr.	Operation	Versuchs-dauer	Verabfolgte Menge	Blutbild	Hb.	Ery.	Leuko.
200	12. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	21. 2.	79	4,02	8 800
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	64	3,67	7 600
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	68	4,10	9 000
			387 mg SiO_2	20. 5.	68	4,00	15 100
203	12. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	21. 1.	81	4,32	6 000
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	74	4,02	14 100
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	60	3,56	14 200
			387 mg SiO_2				
204	12. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	80	5,5	6 600
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	78	5,4	7 600
		8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	75	4,9	8 200
			387 mg SiO_2				
211	12. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	80	5,46	7 500
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	65	4,48	12 300
	22. 7. Leber-probeexcision.	8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	56	4,57	12 000
		20. 5.—24. 6.	150 „ „	20. 5.	55	3,97	12 000
			537 mg SiO_2	21. 7.	55	4,35	8 800
213	13. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	78	4,78	6 600
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	72	4,26	12 500
	22. 7. Leber-probeexcision.	8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	72	4,16	8 500
		20. 5.—18. 6.	125 „ „	20. 5.	70	4,00	8 900
		18. 6.—20. 7.	150 „ „	21. 7.	64	3,98	12 500
			662 mg SiO_2				
214	13. 5. Milz-exstirpation.	21. 2.— 9. 3.	100 mg SiO_2	29. 1.	75	4,98	9 200
		9. 3.— 8. 4.	137 „ „	8. 4.	65	4,51	13 700
	22. 7. Leber-probeexcision.	8. 4.—10. 5.	150 „ „	10. 5.	64	4,22	11 100
		20. 5.—18. 6.	60 „ „	20. 5.	68	4,03	11 500
			447 mg SiO_2	21. 7.	65	4,1	12 800

b) mit Milzexstirpation.

Tacata	Urobilin	Urobilinogen	Zuckerbelastung	Gewicht	Lebergew.	Milzgew.	Exitus
—	—	—		17. 1. 2770	121	12. 5.	20. 5.
—	—	—		14. 2. 2910		7,47	
(+)	—	—		12. 4. 2740			
—	—	—		17. 1. 3000	109	12. 5.	13. 5.
—	(+)	+		14. 2. 3080		11,5	
++	+	+		12. 4. 2590			
—	—	—		17. 1. 3150	88	13. 5.	16. 5.
(+)	+	—		14. 2. 3210		3,75	
++	+	+		12. 4. 2780			
—	—	—		17. 1. 3420	119,8	12. 5.	22. 7.
—	(+)	(+)		14. 2. 3780		3,7	
+	(+)	(+)		12. 4. 2930			
+				12. 7. 3540			
—	—	—					
—	—	—		17. 1. 2920	85,7	13. 5.	20. 8.
—	—	—		14. 2. 3000		11,31	
(+)	(+)	(+)		12. 4. 3500			
(+)	(+)	(+)		12. 7. 3540			
(+)	(+)	(+)					
—	—	—	Galakt.	17. 1. 2160	136	13. 5.	23. 1.
—	—	—	0,38	14. 2. 2440		4,3	
(+)	(+)	(+)	Lävul. —	12. 4. 2790			
(+)	(+)	(+)	Galakt.0,98	12. 7. 2980			
(+)	—	—	Lävul. 0,15	11. 9. 3140			

Gruppe 2: Siliquid und Allylformiat

Nr.	Operation	Versuchs-dauer	Verabfolgte Menge SiO_2 + Allylf.	Blutbild Hb.	Ery.	Leuko.
222		21. 2.— 9. 3.	100 mg + 140 mg	29. 1.	88	5,26	7 800
		29. 3.— 8. 4.	137 „ + 120 „	8. 4.	85	5,22	9 500
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 60 „	10. 5.	90	5,38	29 000
			387 mg + 320 mg				
223	21. 7. Probe-excision der Leber	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 140 mg	29. 1.	87	4,70	8 600
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 120 „				
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 60 „	10. 5.	58	3,80	7 400
		20. 5.—18. 6.	125 „ + 400 „				
		18. 6.—20. 7.	150 „ + 520 „	21. 7.	45	2,70	8 900
			662 mg + 1240 mg	19. 1.	58	3,48	10 400
225	22. 7. Leber-probe-excision	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 120 mg	29. 1.	80	5,15	5 900
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 100 „	8. 4.	78	4,90	6 200
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 50 „	10. 5.	71	4,79	6 500
		20. 5.—18. 6.	125 „ + 340 „				
		18. 6.—20. 7.	150 „ + 470 „	20. 7.	49	3,02	10 200
			662 mg + 1080 mg	17. 1.	65	3,97	10 800
228	22. 7. Leber-probe-excision	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 100 mg	23. 2.	80	5,33	8 600
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 90 „	8. 4.	80	4,90	5 900
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 45 „	10. 5.	86	5,21	6 200
		20. 5.—18. 6.	125 „ + 300 „				
		18. 6.—20. 7.	150 „ + 420 „	21. 7.	65	4,46	9 800
			662 mg + 955 mg				

Gruppe 2: Siliquid und Allylformiat

218	13. 5. Milz-exstir. 22. 7. Leber-probeexc.	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 140 mg	29. 1.	89	5,18	6 900
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 120 „	8. 4.	72	4,22	4 500
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 60 „	10. 5.	78	4,49	6 500
		20. 5.—18. 6.	125 „ + 400 „	20. 5.	60	4,10	11 100
		18. 6.—20. 7.	150 „ + 520 „	21. 7.	65	4,00	24 000
			662 mg + 1240 mg	19. 1.	65	4,12	6 000
219	14. 5. Milz-exstir.	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 105 mg	29. 1.	75	4,46	6 500
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 90 „	8. 4.	65	4,15	7 500
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 45 „	10. 5.	65	3,85	11 000
			387 mg + 240 mg				
220	14. 5. Milz-exstir. 21. 7. Leber-probeexc.	21. 2.— 9. 3.	100 mg + 140 mg	29. 1.	79	4,37	6 600
		9. 3.— 8. 4.	137 „ + 120 „	8. 4.	70	4,32	7 900
		8. 4.—10. 5.	150 „ + 60 „	10. 5.	72	4,85	8 900
		20. 5.—18. 6.	125 „ + 400 „	20. 5.	70	4,85	13 000
		18. 6.—20. 7.	150 „ + 520 „	21. 7.	58	3,95	14 000
			662 mg + 1240 mg				

a) ohne Milzexstirpation.

Tacata	Urobilin	Urobilinogen	Zuckerbelastung	Gewicht	Lebergew.	Milzgew.	Exitus
—	—	—		17. 1. 3760	134	6,62	11. 5.
(+)	(+)	(+)		14. 2. 3900			
++	+	+		12. 4. 3640			
—	—	—	Galak. 0,63	17. 1. 3680	80	7,8	23. 1.
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 4010			
(+)	(+)	(+)	Galak. 0,71	12. 4. 3580			
++	++	(+)	Lävul. —	12. 7. 3790			
+++	+	+		12. 9. 3970			
—	—	—		20.11. 4210			
				15. 1. 4700			
—	—	—	Galak. 0,47	17. 1. 3640			
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 4050			
+	+	+	Galak. 1,35	12. 4. 3810			
+	+	+	Lävul. 0,38	12. 7. 3600			
+++	+	+		12. 9. 3740			
(+)	—	—		20.11. 3980			
				17. 1. 4600			
—	—	—		17. 1. 2560			2. 8.
—	—	—		14. 2. 2860			
+	(+)	+		12. 4. 2910			
+	+	+		12. 7. 3130			
+++	+	+					

b) mit Milzexstirpation.

—	—	—	Galak. 0,27	17. 1. 3630		13. 5.	
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 3910		2,53	
(+)	(+)	—	Galak. 0,63	12. 4. 4040			
+	+	(+)	Lävul. 0,17	12. 7. 3520			
+++	+	+		12. 9. 3980			
—	—	—		20.11. 4140			
				17. 1. 4920			
—	—	—		17. 1. 3340	88,5	24,26	14. 5.
(+)	—	—		14. 2. 3600			
++	+	+		12. 4. 3280			
—	—	—		17. 1. 3170	76,4	9,5	30. 7.
—	—	—		14. 2. 3880			
+	(+)	+		12. 4. 4100			
++	+	+		12. 7. 3860			
+++	+	+					

Gruppe 3:

Nr.	Operation	Versuchs-dauer	Verabfolgte Menge Allylf.	Blutbild	Hb.	Ery.	Leuko.
229		21. 2.— 9. 3.	110 mg	29. 1.	66	3,97	6 600
		9. 3.— 8. 4.	140 „	8. 4.	82	5,30	13 000
		8. 4.—10. 5.	84 „	10. 5.	78	5,60	11 500
		20. 5.—18. 6.	264 „				
		18. 6.—22. 7.	360 „				
			958 mg	17. 1.	70	3,97	11 400
231		21. 2.— 9. 3.	180 mg	29. 1.	69	4,60	8 800
		9. 3.— 8. 4.	240 „	8. 4.	72	5,01	9 900
		8. 4.—10. 5.	140 „	10. 5.	75	5,20	9 200
		20. 5.—18. 6.	440 „				
		18. 6.—22. 7.	600 „				
			1600 mg	17. 1.	60	4,26	9 300
261		21. 2.— 9. 3.	135 mg	29. 1.	65	4,83	5 600
		9. 3.— 8. 4.	180 „				
		8. 4.—10. 5.	105 „	10. 5.	78	4,84	6 300
		20. 5.—18. 6.	330 „				
		18. 6.—22. 7.	450 „				
			1200 mg	17. 1.	78	4,55	8 300
262		21. 2.— 9. 3.	135 mg	20. 2.	70	4,94	7 700
		9. 3.— 8. 4.	180 „				
		8. 4.—10. 5.	105 „	10. 5.	77	5,92	7 000
		20. 5.—18. 6.	330 „				
		18. 6.—22. 7.	450 „				
			1200 mg				
263		21. 2.— 9. 3.	153 mg	20. 2.	61	4,43	7 000
		9. 3.— 8. 4.	204 „				
		8. 4.—10. 5.	190 „	10. 5.	79	4,24	11 000
		20. 5.—18. 6.	374 „				
		18. 6.—22. 7.	510 „				
			1431 mg				

Allylformiat.

Tacata	Urobilin	Urobilinogen	Zuckerbelastung	Gewicht	Lebergewicht	Milzgew.	Exitus
—	—	—	Galak. 0,61	17. 1. 2300	70,5	2,08	23. 1.
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 2780			
—	—	—	Galak. 1,75	12. 4. 3000			
—	—	—	Lävul. 1,74	12. 7. 3160			
—	—	—		12. 9. 3240			
—	—	—		20.11. 3410			
				17. 1. 3700			
—	—	—	Galak. 0,39	17. 1. 3840			
—	—	—	Lävul. —	14. 2. 4010			
—	—	—	Galak. 1,01	12. 4. 4520			
—	—	—	Lävul. 0,58	12. 7. 4080			
—	—	—		12. 9. 4240			
—	—	—		20.11. 4310			
				17. 1. 4270			
—	—	—	Galak. 0,31	14. 2. 2730	109	2,8	21. 1.
—	—	—	Lävul. —	12. 4. 3600			
—	—	—	Galak. 1,11	12. 7. 4060			
—	—	—	Lävul. 0,39	12. 9. 4160			
—	—	—		20.11. 4240			
—	—	—		17. 1. 5470			
—	—	—		14. 2. 3000	105		18. 8.
—	—	—		12. 4. 3400			
—	—	—		12. 7. 3480			
—	—	—					
—	—	—					
—	—	—	Galak. 0,57	14. 2. 3280	96,8	4,5	10. 9.
—	—	—	Lävul. —	12. 4. 3910			
—	—	—	Galak. ∅	12. 7. 3780			
—	—	—	Lävul. ∅	10. 9. 3560			
—	—	—					

Literaturverzeichnis

1. Rössle, R.: Münch. Med. Wschr. 14, 756, 1914.
2. Gye und Purdy: zit. nach Koppenhöfer.
3. Koppenhöfer, T. F.: Virch. Arch. 297, 271, 1936.
4. Heinlein, H.: Virch. Arch. 299, 667, 1937.
5. Siegmund, H.: Arch. f. Gewerbepath. 6, 1—17, 1935.
6. Koppenhöfer, C. F.: Arch. f. Gewerbepath. 6, 18—37, 1935.
7. Rössle, R. und Ammon, R.: Congrès international de l'insuffisance hépatique Vichy, 1937.
8. Eppinger, H.: Seröse Entzündung, 1935.
9. Eppinger, H.: Leberkrankheiten, 1937.
10. Popper, H.: Zeitschr. f. klin. Med. 131, 161, 1937.
11. Moon: Klin. Wschr. 1489, 1521, 1934 II.
12. Beger, P. J.: Med. Klinik 37/38, 1934.
13. Giese, W.: Beitr. path. Anat. 94, 442 bis 490, 1935.
14. Giese, W.: Zbl. Path. 60, Erg. H. 272 bis 276, 289—292, 1934.

Lebenslauf

Ich, Irene Gräfin Yorck von Wartenburg, wurde am 4. März 1913 als Tochter des Fideikommißherrn Dr. jur. et phil. h. c. Heinrich Graf Yorck von Wartenburg und seiner Ehefrau Sophie, geb. Freiin von Berlichingen, in Klein-Öls geboren. Bis zu meinem 17. Lebensjahr wurde ich privat unterrichtet und trat dann in die Unterprima des Königin-Charlotte-Gymnasiums in Stuttgart ein. Am 25. Februar 1932 legte ich an dieser Schule meine Reifeprüfung ab. Ich wurde nun an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen immatrikuliert und studierte in Tübingen, München und Breslau. Im Frühjahr 1935 absolvierte ich mein Physikum an der Universität München und legte im Dezember 1937 an der Universität Breslau mein Staatsexamen ab. In meiner Medizinalpraktikantenzeit war ich vom 28. Dezember 1937 bis zum 31. Juli 1938 an der Medizinischen Universitätsklinik in Breslau und vom 1. August 1938 bis zum 27. Dezember 1938 an der Inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin tätig.